NEUROPATII IATROGENE

Aurora Constantinescu
Clinica Neurologică, Spital Clinic Recuperare, UMF „Gr. T. Popa“, Iaşi

Rezumat

Efectele neurotoxice asupra sistemului nervos periferic ale unor clase de medicamente trebuie întotdeauna avute în vedere de medicul practician, mai ales când este vorba despre terapii de lungă durată. Unele medicamente pot induce efect neurotoxic asupra fibrei nervoase periferice generând o neuropatie prin interferarea cu metabolismul axonal sau al celulei Schwann şi mai rar printr-un mecanism vascular.

Cel mai frecvent se descrie afectarea mai multor nervi periferici, fiind justificată denumirea de „polineuropatie iatrogenă“. Ca extindere, sunt polineuropatii distale sau cu caracter progresiv spre corpul celulei nervoase periferice-forme proximale.

Aspectul clinic al neuropatiilor iatrogene poate fi foarte variabil: forme pur senzitive, forme mixte senzitivo-motorii, forme cu afectare predominant motorie sau chiar aspect de sindrom Guillain-Barre. Unele medicamente pot genera forme localizate de neuropatie ca o complicaţie a administrării i.m., i.v. sau i.a.

Lucrarea de faţă prezintă aspectele clinice legate de polineuropatii generate de unele clase de medicamente mai frecvent folosite: antimicrobiene, antineoplazice, antireumatice, anticonvulsivante, hipnotice şi psihotrope, medicaţie cardiovasculară, hipolipemiante şi altele.

Cuvinte cheie: polineuropatie iatrogenă, neuropatie periferică.

Abstract

The neurotoxic risk of some drugs for peripheral nervous system should always be taken into consideration by every practitioner, especially in chronic treatments. Some drugs may induce a neurotoxic effect for the peripheral nervous fiber, causing an iatrogenic neuropathy by interfering with the axonal or Schwann cell metabolism and rarely by a vascular mechanism.

Frequently, more peripheral fibers are affected, justifying the term of „iatrogenic polyneuropathy“, which is with distal or proximal localisation.

The clinical aspect of the iatrogenic polyneuropathy may be variable: pure sensitive forms, sensitivo-motor forms, predominant motor forms and even Guillain-Barre syndrome. Some drugs may induce localised forms of neuropathy as a complication of a local way of administration (i.m., i.v.or i.a.)

The paper presents some clinical aspects regarding the iatrogenic polyneuropathies induced by:antimicrobian, antineoplastic, antirheumatic drugs, anticonvulsivants, hypnotic, cardio-vascular, lipid-lowering drugs and others.

Key words: iatrogenic (drug induced) neuropathy, peripheral neuropathy.

Efectele neurotoxice asupra sistemului nervos periferic ale unor clase de medicamente trebuie întotdeauna avute în vedere de medicul practician, mai ales când este vorba despre terapii de lungă durată.

Unele medicamente pot induce efect neurotoxic asupra fibrei nervoase periferice generând o neuropatie prin interferare cu metabolismul axonal sau al celulei Schwann şi mai rar printr-un mecanism vascular. Se produce astfel o perturbare a transmisiei nervoase.

Cel mai frecvent, atingerea nervilor periferici este multiplă, justificând denumirea de polineuropatie.

TABLOUL CLINIC

Tabloul clinic al polineuropatiilor iatrogene este cel al unei polineuropatii subacute simetrice predominant distale, iar uneori cu caracter progresiv spre corpul neuronului periferic, îmbrăcând un caracter proximal.

Unele medicamente pot genera forme localizate de neuropatii, ca o complicaţie a administrării i.m., i.v. sau i.a.

Simptomele descrise de pacienţii care dezvoltă o astfel de afectare polineuropatică sunt: amorţeli şi furnicături la nivelul extremităţilor, cu diminuarea simţului tactil în special, dar şi termic. Alteori sunt descrise senzaţii anormale: „calc ca pe vată“ şi senzaţia de „picior rece“. Aceste aspecte subiective sunt resimţite mai ales distal la nivelul membrelor inferioare cât şi la nivelul mâinilor, şi posibil cu caracter ascendent în timp (tendinţa la proximalizare). Alteori, tabloul clinic cuprinde şi deficit motor, mai ales la nivelul piciorului, în domeniul nervului sciatic. Cel mai frecvent tablou clinic al polineuropatiilor iatrogene cuprinde o polineuropatie mixtă senzitivo-motorie, care se manifestă iniţial prin simptome senzitive. Afectarea motorie survine într-un stadiu tardiv şi numai dacă medicamentul incriminat este administrat în continuare. Se pot asocia uneori dureri musculare şi crampe musculare, care pot fi şi semne de debut. Neuropatia craniană (nervul acustico-vestibular) poate însoţi frecvent neuropatia periferică. Astfel, tabloul clinic al polineuropatiilor iatrogene poate fi foarte variabil, cuprinzând forme: pur senzitive, mixte

senzitivo-motorii, şi predominant motorii. Uneori, tabloul clinic îmbracă aspectul unui sindrom poliradiculonevritic cronic, de tip Guillain-Barré, făcând dificil diagnosticul.

Această simptomatologie descrisă face ca pacienţii să solicite un consult direct la neurolog sau să fie îndrumaţi de specialistul care a prescris o anume terapie în scopul cuantificării afectării nervoase periferice.

Examinarea neurologică obiectivă va releva existenţa unei polineuropatii cu aspectele ei caracteristice, cuprinzând diferite combinaţii între tulburările senzitive şi cele motorii; ROT sunt conservate în stadiile incipiente dar pot diminua evident. Se conturează amiotrofii distale (în fazele cronice).

Cuantificarea paraclinică a polineuropatiei se va face prin examinare electrofiziologică, testând vitezele de conducere senzitivă şi motorie în nervii periferici, iar EMG-ul va fi cu un traseu de tip neurogen.

Corect ar fi corelarea ipotezei de neuropatie „iatrogenă" cu măsurarea concentraţiei sanguine a medicamentului pe care-l considerăm incriminat.

Tratamentul polineuropatiilor iatrogene este simptomatic, depinzând de tipul simptomelor şi de extinderea lor.

Se poate utiliza o medicaţie antalgică în formele algice medii, antidepresive sau anticonvulsivante (carbamazepina) în unele tipuri de neuropatie hiperalgică.

De asemenea, se pot administra medicaţie vasodilatatoare periferică şi, nu în cele din urmă, procedee electrofiziologice cu scop antalgic şi vasodilatator.

Dacă medicaţia incriminată în producerea polineuropatiei are un potenţial sever de inducere a acestei complicaţii neurologice, se impune diminuarea dozelor, schimbarea cu altă medicaţie sau aplicarea de medicaţie suplimentară neuroprotectoare.

PROGNOSTICUL POLINEUROPATIEI IATROGENE

În multe cazuri este posibilă o revenire parţială sau totală la aspectul normal. Această complicaţie nu pune în pericol pacientul, dar devine dezagreabilă şi sporeşte invalidarea, pe lângă semnele bolii de bază care s-a impus tratată.

Handicapul creat de polineuropatie constă în senzaţia permanentă generată de tulburarea de sensibilitate sau/şi motorie.

1. Polineuropatia indusă de medicaţia antimicrobiană (tabelul 1)

Clasa antimicrobienelor este bine reprezentată pentru complicaţia SNP. Cel mai cunoscut exemplu este al polineuropatiei mixte senzitivo-motorii cauzate de tuberculostatice ca *Izoniazida* şi *Ethambutolul*.

Încă din 1950, când HIN a fost introdus în terapia tuberculozei, s-a vorbit mult despre polineuropatia indusă. Simptomatologia neurologică a apărut după 3-35 săptămâni de folosire a HIN.

Mecanismul de producere a polineuropatiei în cazul *Izoniazidei* este prin interferarea cu metabolismul piridoxinei şi anume prin inhibarea fosforilării piridoxinei şi descreşterea nivelului tisular al piridoxal phosphatului (forma activă a piridoxinei). Astfel, prevenirea complicaţiei periferice de tip polineuropatie se face prin asocierea a 150-450 g piridoxină pe zi (vitamina B_6) concomitent cu HIN. Acelaşi mecanism este incriminat în polineuropatia care complică ocazional administrarea de *Ethionamidă* sau *Ethambutol*. Se utilizează aceeaşi asociere de vitamină B_6 (piridoxină).

Tabelul 1

Medicamente antiinflamatorii şi antimicrobiene	Forma clinică a neuropatiei
Etionamida Cloramfenicol Thiamfenicol Diamine	Polineuropatie senzitivă
Colistin Streptomicină Acid nalidixic	Parestezii distale ale membrelor
Izoniazida Ethambutol Streptomicină Nitrofurantoin Metronidazol Clioquinol	Polineuropatii senzitivo-motorii
Sulfamide Amfotericina b Streptomicină Dapsone	Polineuropatii predominant motorii
Peniciline Amfotericina b Mustine	Neuropatie localizată

Argov Z., Mastaglia F.L. Drug induced neuromuscular disorders, 5th, Ed. Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1988.

Ethambutolul poate cauza şi o neuropatie optică.

Streptomicina, bine cunoscută pentru efectele sale ototoxice, poate genera variate tipuri clinice de polineuropatii: de la formele subacute de parestezii, la forma mixtă senzitivo-motorie sau forma predominant motorie.

Nitrofurantoinul (utilizat mult de neurologi pentru infecţie urinară care însoţeşte adesea tulburări urinare de tip incontinenţă), generează o polineuropatie senzitivo-motorie sau predominant motorie, bine documentată încă din 1952. Pacienţii care asociază şi insuficienţă renală cronică sunt mai predispuşi complicaţiei polineuropatice, probabil prin diminuarea excreţiei drogului şi cumulării unor concentraţii tisulare mari de nitrofurantoin.

În aceste situaţii este greu de apreciat cât din polineuropatie este generată de sindromul uremic cronic şi cât de medicaţia cronică folosită pentru infecţia urinară. Mecanismul de acţiune al nitrofurantoinului ar fi o degenerare axonală în nervii periferici şi rădăcinile senzitive (Lhermitte şi col.)

Metronidazolul, utilizat în boala Chron, poate genera polineuropatie reversibilă senzitivo-motorie. Complicaţia neurologică apare după ce acest medicament a fost administrat în doze mari pentru cel puţin 3 săptămâni.

2. Polineuropatia indusă de medicaţia anticanceroasă (tabelul 2)

Vincristina şi alţi alcaloizi atât de larg utilizaţi în leucemie şi reticuloze încă sunt foarte toxici pentru SNP. Semnele de polineuropatie cu abolire precoce a ROT se pot

Tabelul 2

Medicamente anticanceroase	Forma clinică a neuropatiei
Cisplatin Dideoxycytidină Misonidazol Procarbazin Ormaplatinum Taxotere	Polineuropatie senzitivă
Cytosine arabinoside	Parestezii distale ale membrelor
Vincristina Vinblastina Podofilina Clorambucil Cisplatin Laetril Hexametilmelamina Suramin Taxotere	Polineuropatie senzitivo-motorie
Azatioprină	Polineuropatie predominant motorie
Ethoglucid	Neuropatie localizată

Argov Z., Mastaglia F.L. Drug induced neuromuscular disorders, 5th, Ed. Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1988.

asocia cu hipotensiune posturală şi constipaţie cauzate de afectarea SNV. Sunt frecvent descrise la această categorie de medicamente crampele musculare ca semn precoce şi un aspect de polineuropatie a centurilor de tip „pseudomiopatic". Se semnalează scăderea forţei musculare la nivelul extensorilor musculari ai degetelor şi mâinii şi mult mai târziu limitarea dorsoflexiei piciorului. Dacă doza nu-i redusă adecvat, simptomatologia progresează centrifug.

Atenuarea semnelor neurologice poate apărea la reducerea dozelor, dar areflexia şi semnele senzitive subiective pot persista. Spunem că neuropatia este şi în acest caz strict dependentă de doză. Se poate continua cu vincristină 1 mg la 2 săptămâni pentru mai multe luni.

Procarbazina (legată structural de HIN) poate induce o polineuropatie senzitivă, la fel ca *Cisplatinul* care generează o astfel de complicaţie după numai câteva săptămâni de la utilizare. În acest caz, cel mai afectate sunt sensibilitatea proprioceptivă şi vibratorie, datorită degenerării în cordoanele posterioare, ceea ce generează semnul Lhermitte.

Misonidazol (chimic înrudit cu *Metronidazolul*) poate induce polineuropatie senzitivă.

Podofilina şi derivaţii săi, utilizaţi în formele metastatice, induc o polineuropatie variabilă ca gravitate, uneori asociată cu semne de afectare medulară.

Azatioprina, pe care şi neurologii o folosesc în unele forme de colagenoze cu afectare severă de tip polineuropatic, paradoxal, poate induce o polineuropatie predominant motorie.

3. Polineuropatia indusă de medicaţia antireumatică (tabelul 3)

Polineuropatia periferică este o complicaţie bine cunoscută în tratamentul cu săruri de aur al poliartritei reumatoide, producându-se la 0,5-1% din pacienţi.

Tabelul 3

Medicamente antireumatice	Forma clinică a neuropatiei
Sulindac	Polineuropatie senzitivă
Săruri de aur Indometacin Fenilbutazonă Clorochin Colchicină ∆-Penicilamină	Polineuropatie senzitivo-motorie
Săruri de aur Sulindac	Polineuropatie predominant motorie
∆-Penicilamină	Sindrom Guillain-Barré

Argov Z., Mastaglia F.L. Drug induced neuromuscular disorders, 5th, Ed. Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1988.

Afectarea motorie este remarcabilă, însoţită şi de semne senzitive. Debutul poate fi acut sau rapid progresiv, încât uneori poate avea un tablou clinic de sindrom Guillain-Barré, mai ales acolo unde coexistă şi afectarea de nerv facial de tip periferic.

Clorochinul poate cauza o polineuropatie senzitivo-motorie blândă, dar uneori generează o miopatie destul de severă.

D-Penicilamina poate genera o neuropatie senzitivo-motorie sau un sindrom polineuropatic Guillain-Barré-like, prin acţiunea sa antipiridoxină. Mai bine cunoscut este sindromul miastenic care se produce la pacienţii trataţi îndelungat cu acest chelator.

4. Polineuropatia indusă de medicaţia hipnotică şi psihotropă (tabelul 4)

Cele mai frecvente aspecte descrise în cadrul afectării SNP la utilizarea îndelungată de antidepresive se încadrează în forma de polineuropatie senzitivo-motorie.

Clinic se descrie o scădere simetrică, distală, a sensibilităţii, abolirea reflexelor rotuliene şi achiliene, senzaţia de „slăbiciune" la nivelul musculaturii gambelor şi confirmarea electrofiziologică prin scăderea vitezelor de conducere.

În neurologie utilizăm frecvent *Amitriptilina*, de multe ori tocmai pentru atenuarea aspectului clinic neplăcut al unei polineuropatii senzitive. Observăm însă că utilizarea cronică a amitriptilinei poate genera o polineuropatie senzitivo-motorie sau chiar predominant motorie.

Tabelul 4

Medicamente hipnotice şi psihotrope	Forma clinică a neuropatiei
Thalidomida	Polineuropatie senzitivă
Phenelzine	Sindrom parestezic
Thalidomida Methaqualone Glutethimide Amitriptiline Lithium Phenelzine Perazine	Polineuropatie senzitivo-motorie
Imipramina Amitriptilina	Polineuropatie predominant motorie
Zimeldine	Sindrom Guillain-Barré

Argov Z., Mastaglia F.L. Drug induced neuromuscular disorders, 5th, Ed. Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1988.

Un studiu suedez a arătat creşterea cu 25% a riscului de apariţie a unei complicaţii de tip sindrom Guillain-Barré la pacienţii trataţi cu ZIMELDINE ca antidepresiv, faţă de populaţia netratată.

5. Polineuropatia indusă de medicaţia anticomiţială

Fenitoinul în tratamentul cronic al epilepsiei induce polineuropatie senzitivo-motorie. Pacienţii descriu parestezii distale, furnicături, iar elementele obiective ale polineuropatiei constau în diminuarea reflexelor osteotendinoase distal. Aspectul clinic nu este însă atât de invalidant, dacă îl comparăm cu rolul pe care-l poate avea fenitoinul în tratamentul crizelor comiţiale.

6. Polineuropatia indusă de medicaţia cardio-vasculară (tabelul 5)

Procentul dezvoltării unei polineuropatii este foarte mic – 0,1% – şi a fost studiat pentru vasodilatatorul coronarian *Perhexilină* care nu mai este atât de utilizat în prezent.

În schimb, menţionăm semnele caracteristice unei polineuropatii mimând un sindrom Guillain-Barré (inclusiv o uşoară creştere a albuminorahiei) în cazul utilizării *Streptokinazei* şi a *Captoprilului*.

Amiodarona este citată ca producând o polineuropatie senzitivo-motorie cu substrat demielinizant.

În ultima decadă am asistat la o avalanşă de noi opinii terapeutice, în încercarea de aliniere a ţării noastre la ritmul medical occidental, unde prevenţia ocupă un loc atât de important. În această linie se înscrie folosirea statinelor, ca medicaţie hipolipemiantă, cu scopul protecţiei vasculare cardiace şi cerebrale.

Punctele de impact ale terapiei normolipemiante sunt asupra:

1. Lipidelor serice (CT↓, LDL-C↓, TO↓, HDL-C↑)
2. ↓ Dimensiunilor plăcii aterosclerotice
3. ↑ Stabilităţii plăcii aterosclerotice
4. Normalizarea vasomotricităţii arteriale.

Studiile de epidemiologie clinică şi intervenţie terapeutică au relevat următoarele beneficii clinice ale tratamentului normolipemiant cu satine:

1. reducerea prevalenţei evenimentelor ischemice acute (coronariene, cerebrale, viscerale, periferice)
2. reducerea mortalităţii cardiovasculare şi/sau globale (creşterea duratei vieţii)
3. ameliorarea suferinţelor ischemice cronice (creşterea calităţii vieţii)

Dintre statine, *Atorvastatina* (Sortis) este considerată cea mai eficientă, ţinând cont de relaţia beneficiu-cost. Cele mai frecvente reacţii adverse sunt constipaţia, flatulenţa, dispepsia şi durerile abdominale. Aceste reacţii adverse observate în studiile clinice au fost în general uşoare şi tranzitorii. Deoarece au fost raportate şi cazuri de neuropatie la pacienţii trataţi cu *Atorvastatin*, vom detalia acest aspect.

Explorând publicaţiile legate de afectarea SNP în cadrul tratamentului cronic cu statine, am găsit numai două articole pe care le-am considerat relevante, şi care îl au ca autor pe David Gaist, epidemiolog de la Institutul de sănătate publică de la Odense University – Danemarca.

Primul studiu este un studiu de cohortă realizat în Anglia şi publicat în 2001, în *European Journal of Clinical Pharmacology*, în care s-a observat o incidenţă crescută a neuropatiei periferice idiopatice la pacienţii trataţi cu hipolipemiante din diverse clase (un caz suplimentar de neuropatie la 14000 pacienţi trataţi timp de 1 an cu statine).

Al doilea studiu având acelaşi autor, David Gaist, este publicat în Neurology – mai 2002 şi prezintă concluziile pe o perioadă de 5 ani de tratament cu statine în Danemarca, concluzionându-se că tratamentul de lungă durată creşte riscul dezvoltării polineuropatiei (tabelul 6).

Statinele sunt inhibitori ai HMG-CoA reductazei şi controlează viteza de transformare a 3 hidroxi – 3 metil – glutaril – CoA în mevalonat (precursorul sterolilor, inclusiv al colesterolului). Astfel, statinele scad nivelul de colesterol şi lipoproteine în plasmă şi scad sinteza colesterolului în ficat, mărind numărul receptorilor LDL din membrana celulară hepatică, astfel încât se accelerează captarea şi catabolizarea LDL.

Studiul englez se bazează pe informaţiile medicale computerizate generate de medicii generalişti la populaţia tratată cronic cu statine între ianuarie 1991 şi septembrie 1997 (7 ani).

Pacienţii aveau vârste între 40-74 ani şi au fost împărţiţi în 3 grupe, după ce s-au exclus alte cauze generatoare de polineuropatii (consum cronic de alcool, diabetul, insuficienţa renală, cancerul, SIDA, afecţiuni tiroidiene, boli ale ţesutului conjunctiv, anemie pernicioasă, avitaminoze).

Grupa 1

- pacienţi cu hiperlipemie, care au o prescripţie medicală pentru medicaţie hipolipemiantă în

Tabelul 5

Medicamente	Forma clinică a neuropatiei
Enalapril Ergotamină Simvastatin	Polineuropatie senzitivă
Propranolol Acetazolamidă	Sindrom parestezic
Perhexilină Hydralazină Amiodarone Disopyamidă	Polineuropatie senzitivo-motorie
Anticoagulante	Neuropatie localizată
Streptokinază Captopril	Sindrom Guillain-Barré

Argov Z., Mastaglia F.L. Drug induced neuromuscular disorders, 5th, Ed. Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1988.

Tabelul 6

Locul de acţiune al statinelor	
Acetil-CoA ⇓ HMG-CoA ⇓ Acid mevalonic ⇓ Colesterol	⇐ inhibare ⇐ Statine
HMG-CoA – hidroximetil glutaril CoA reductaza	

timpul acestui studiu (cu menţiunea duratei de folosire a drogului)

Grupa 2

- lot de referinţă, pacienţi fără sindrom dislipidemic şi fără medicaţie hipolipemiantă

Grupa 3

- pacienţi cu hiperlipemie, dar fără medicaţie

Pentru lotul 1 de pacienţi criteriile diagnostice au fost:

- medicul generalist să semnaleze cel puţin 2 din criteriile clinice ale polineuropatiei: subiectiv senzitiv, deficit motor sau/şi senzitiv, atrofie musculară, senzaţia de slăbiciune musculară;
- confirmarea diagnosticului clinic de polineuropatie din partea specialistului neurolog;
- confirmarea afectării polineuropatice prin studii electrofiziologice.

S-au exclus pacienţii care nu aveau semne neurologice relevante, care asociau o patologie vasculară de tip arteritic la membrele inferioare sau vreo cauză mecanică de suferinţă distală periferică sau alte afecţiuni neurologice care ar fi putut genera o polineuropatie secundară.

Rezultatele studiului au arătat că s-au eliberat 255 350 prescripţii medicale pentru medicaţie hipolipemiantă pentru 17 219 pacienţi cu sindrom dislipidemic.

Medicamentul hipolipemiant prescris se poate vedea în tabelul 7.

Rata incidenţei polineuropatiei periferice printre pacienţii consumatori de hipolipemiante a fost 0,7 la 100 pacienţi. Cele două cazuri confirmate de polineuropatie erau consumatoare de simvastatin, 10 mg zilnic de 3 luni, respectiv de 12 luni. La întreruperea medicaţiei, simptomatologia neurologică s-a atenuat simţitor.

Incidenţa polineuropatiei periferice în grupa 3 de pacienţi hipolipidemici, dar netrataţi, a fost aceeaşi cu a populaţiei din lotul 2 (fără sindromul dislipidemic şi fără medicaţie hipolipemiantă).

Concluzia acestui studiu: importanţa acestei complicaţii periferice de tip polineuropatic în cursul tratamentului cu hipolipeminate este de foarte mică amploare.

Al doilea studiu de amploare este cel danez – publicat tot de D. Gaist – pe o perioadă de 5 ani (1994-1998), având aceleaşi principii: estimarea riscului relativ al dezvoltării unei polineuropatii la populaţia aflată sub tratament cronic hipolipemiant.

Tabelul 7
Distribuţia medicaţiei hipolipemiante (D. Gaist şi col.)

Medicamente	Utilizatori	Prescripţii
Colestyramine	1 032	6 546
Colestipol	307	2 910
Bezafibrate	4 163	58 965
Ciprofibrate	911	9 826
Clorfibrate	47	549
Fenofibrate	474	5 454
Gemfibrozil	522	6 581
Pravastatin	2 456	30 519
Fluvastatin	1 022	8 115
Atorvastatin	782	2 201
Cervastatin	174	289
Simvastatin	10 003	122 161
Aicipimox	46	643
Nicotinic acid	98	591

Rezultatele acestui studiu sunt concretizate în tabelul 8.

Autorii au diagnosticat 166 cazuri de polineuropatii idiopatice clasificate astfel:

- 35 cazuri – forme definite
- 54 cazuri – probabile
- 77 cazuri – posibile

Rata probabilă de a dezvolta o polineuropatie la persoanele care folosesc statine este de 0,71 la 10 000 pacienţi, asemănător cu studiul precedent.

Mecanismul prin care statinele induc polineuropatia rămâne incomplet cunoscut:

1. Interferenţa cu sinteza colesterolului prin inhibarea HMG-CoA reductazei poate altera funcţia membranară a neuronului, ţinând cont că colesterolul este un component obligatoriu al membranei celulare
2. Statinele pot de asemenea inhiba lanţul enzimatic respirator mitocondrial (ubiquinona) care poate perturba utilizarea energiei neuronale şi induce astfel neuropatie.

Se pune problema dacă neuropatia este cauzată de tratamentul cu statine sau de existenţa dislipidemiei care se ştie că poate induce o neuropatie a fibrelor mici. Efectul indiscutabil protectiv al statinelor asupra coronarelor şi vaselor cerebrale este bine documentat şi incomparabil cu riscul extrem de mic al dezvoltării unei polineuropatii, ceea ce face ca decizia de tratament cu hipolipemiante să nu fie deloc umbrită de această constatare.

7. Alte medicamente care pot induce polineuropatia

Disulfiramul (Antabuse) atât de utilizat de psihiatri în tratamentul alcoolismului cronic poate induce o polineuropatie senzitivo-motorie de tip axonal, cât şi o neuropatie optică.

Dapsone folosit în dermatologie (şi iniţial în lepră) poate genera o polineuropatie predominant motorie după folosirea unor doze mari.

Administrarea cronică a unor doze mari de *Piridoxină* (vitamina B_6) poate cauza o polineuropatie senzitivă severă cu debut insidios. Se semnalează prezenţa pareste-

Tabelul 8
Caracteristicile polineuropatiei pe 166 cazuri din studiu danez (D. Gaist şi col.)

Caracteristici clinice	Utilizatori de statine	Non-utilizatori
Vârsta medie	59,2 (51,1–59,5)	66,0 (55,7–74,2)
Sex masculin	5 (55,6)	105 (66,9)
Durere sau parestezie	8 (88,9)	127 (80,9)
Amorţeli	8 (88,9)	110 (70,6)
Absenţa reflexelor	4 (44,4)	72 (45,9)
Aspect clinic		
Formă motorie	1 (11,1)	9 (5,7)
Formă senzitivă	7 (77,8)	93 (59,2)
Formă senzitivo-motorie	1 (11,1)	45 (28,7)
Inclasabil	–	10 (6,4)
Neurofiziologie		
Predominant axonal	8 (88,9)	137 (87,3)
Axonal şi demielinizant	1 (11,1)	17 (10,8)
Inclasabil	0	3 (1,9)

ziilor chiar în utilizarea unor doze convenţionale de vitamina B_6 (Schaumburg şi col.).

Utilizarea *L-Triptofanului* în tratamentul sindromului mialgie-eozinofilie poate induce polineuropatie demielinizantă.

Anestezia epidurală poate induce un sindrom Guillain-Barré-like şi *Almitrina Bismesylat,* utilizată în tratamentul insuficienţei respiratorii cronice, poate induce o polineuropatie senzitivă.

CONCLUZII

Trecerea în revistă a complicaţiilor SNP de tip polineuropatie iatrogenă are drept scop lămurirea unei simptomatologii legate de utilizarea unor medicamente. De multe ori, este dificil de apreciat cât la sută din polineuropatii aparţin afecţiunii de bază şi cât este indusă de medicaţia utilizată.

Clasele de medicamente, discutate mai sus şi la care am prezentat riscul apariţiei polineuropatiei, sunt utilizate în afecţiuni care nu pot rămâne fără tratament: tuberculoza, hipertensiunea arterială, dislipidemia, neoplaziile etc.

Procentul dezvoltării unei polineuropatii şi forma clinică a polineuropatiei diferă de la o clasă de medicamente la alta şi, chiar mai mult, poate avea o expresivitate variabilă de la pacient la pacient, depinzând indiscutabil de caracteristicile individuale.

BIBLIOGRAFIE

1. **Blain PG, Steward-Wynne E** – Neurological disorders, Davis DM (ed.): *Textbook of Adverse Reactions*, 3rd Ed. Oxford University Press, Oxford, 1985, p. 494.
2. **Mastaglia FL** – Iatrogenic (Drug-induced) Disorders of Nervous System, in Aminoff MJ (ed.): *Neurology and General Medicine*, 2nd Ed. Churchill-Livingstone Inc. 1995. p. 587.
3. **Adams RD, VIctor M** – *Principles of Neurology*, 4th Ed. McGraw-Hill, Inc. 1989. p. 1041.
4. **Gaist D et al** – Are users of lipid-lowering drugs at increased risk of peripheral neuropathy? *Eur J Clin Pharmacol*, 2001, 12, 931-3.
5. **Gaist D et al** – Statins and risk of polineuropathy. *Neurology* , 2002, 58, 1333-7.
6. **ZIAJKA PE et al** – Peripherical neuropathy and lipid-lowering therapy. *South Med J,* 1988, 91(7), 667-8.
7. **Kleiner-Fishman G** – Neuropathy secondary to drugs. *Medical Encyclopedia* – Medline plus 2001.